

# Insuficiencia cardíaca diastólica: valoración y ejercicio físico

SARA MALDONADO-MARTÍN

Facultad de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. Universidad del País Vasco (UPV-EHU). Vitoria-Gasteiz.

## RESUMEN

Pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica (ICD) muestran síntomas de insuficiencia cardíaca clásica, sin embargo tienen una función sistólica normal. La intolerancia al ejercicio en ICD debe evaluarse con mediciones que han demostrado prognosis, como consumo de oxígeno pico ( $VO_{2\text{pico}}$ ), umbral ventilatorio (VT), y relación entre ventilación minuto y producción de dióxido de carbono (pendiente  $VE/VCO_2$ ). La prueba de 6 min andando presenta una gran variabilidad y sólo una correlación modesta con  $VO_{2\text{pico}}$ , y resulta inaceptable cuando son necesarios valores exactos para la estratificación de pacientes. De forma similar a los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, pacientes ICD presentan valores marcadamente reducidos de  $VO_{2\text{pico}}$  y VT, y elevada pendiente  $VE/VCO_2$ . Pacientes ICD han mostrado adaptaciones al entrenamiento incluyendo mejoras en la tolerancia al ejercicio,  $VO_{2\text{pico}}$  y VT, lo que indica que las terapias que han sido exitosas en insuficiencia cardíaca sistólica podrían tener su papel en ICD.

**PALABRAS CLAVE:** Fracción de eyección normal.  $VO_{2\text{pico}}$ . Pendiente  $VE/VCO_2$ . Frecuencia cardíaca de recuperación.

## ABSTRACT

Patients with diastolic heart failure (DHF) show symptoms of classical heart failure but have normal left ventricular systolic function. Exercise intolerance in DHF patients should be evaluated objectively by measurements with proven prognostic value such as peak oxygen consumption ( $VO_{2\text{peak}}$ ), ventilatory threshold (VT), and the ratio between minute ventilation and carbon dioxide production ( $VE/VCO_2$  slope). The six-minute walk test shows wide variability and only a modest correlation with  $VO_{2\text{peak}}$ . Thus, this test is unacceptable when accurate values are needed for risk stratification. Like patients with systolic heart failure, patients with DHF have markedly reduced values of  $VO_{2\text{peak}}$  and VT, and elevated  $VE/VCO_2$  slope. DHF patients have shown an improvement in exercise tolerance, measured by  $VO_{2\text{peak}}$  and VT, following training, suggesting that exercise therapy that has been successful for systolic heart failure may have a role in DHF therapy.

**KEY WORDS:** Normal ejection fraction.  $VO_{2\text{peak}}$ .  $VE/VCO_2$  slope. Heart rate recovery.

## DEFINICIÓN

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es uno de los mayores problemas de salud en los países desarrollados. Numerosos informes y publicaciones han documentado que hay una alta proporción de pacientes (cerca del 40-50%) con ICC que tiene una función sistólica ventricular izquierda normal<sup>1</sup>, esta condición se denomina comúnmente insuficiencia cardíaca diastólica (ICD), o función sistólica preservada. Esta condición es más común en mujeres de edad avanzada, y de forma particular en las que presentan hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda (VI) o diabetes me-

litus<sup>2-6</sup>. La asociación entre la conservación de la función sistólica y el sexo femenino entre pacientes con ICC se ha observado en todos los estudios en esta área. Aunque se han observado diferencias entre varones y mujeres en las respuestas a la sobrecarga de presión, se necesitan más investigaciones para clarificar este tema<sup>6</sup>.

Hasta fechas recientes, había muy pocos datos en relación con el pronóstico en pacientes diagnosticados con ICD, y mucho menos acerca de los que tenían disfunción diastólica (DD) asintomática. Esta situación ha variado en la medida que, tanto la DD como el síndrome clínico de ICD se reconoce de forma creciente. Este cambio se ha debido, en gran medida, a un

reconocimiento clínico mayor de los mecanismos diastólicos como una causa para la insuficiencia cardíaca (IC), gracias en gran parte a los avances en la ecocardiografía<sup>7</sup>.

En este sentido, es importante distinguir entre los términos DD e ICD. El ciclo cardíaco comprende sístole y diástole, aceptando que la función sistólica se relaciona con la capacidad del ventrículo para contraerse y eyecionar, mientras que la función diastólica refleja su capacidad para relajarse y llenarse. La DD, por ello, se refiere a una anomalía de la distensibilidad, llenado o relajación VI<sup>a</sup>. Esta anomalía puede presentarse tanto si la fracción de eyección (FE) es normal o anormal, y tanto si el paciente es sintomático o asintomático. Entonces, un paciente asintomático con remodelación hipertensiva del VI, es decir, un incremento anormal del grosor de la pared del VI, y un ecocardiograma que muestra una FE normal (> 50%) y un llenado VI anormal puede indicarse como DD. Si tal paciente desarrolla una congestión venosa y edema pulmonar, debido a que la elevada presión auricular izquierda se transmite de forma pasiva a la red vascular pulmonar, sería más apropiado utilizar el término ICD<sup>1,7,9,10</sup>.

El Colegio Americano de Cardiología y la Guía de la Asociación Americana del Corazón establecen que “el diagnóstico de ICD se basa, en términos generales, en los hallazgos de síntomas típicos y signos de IC en un paciente que muestra una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) normal y sin anomalías valvulares en la ecocardiografía”<sup>11</sup>. En este sentido, Vasan y Levy<sup>12</sup> definen también ICD como una condición que incluye los hallazgos clásicos de la ICC, junto con funciones diastólicas anormales y sistólicas normales en reposo. Recientemente DD se ha definido como una alteración de la relajación isovolumétrica ventricular<sup>b</sup> y un descenso de la distensibilidad del ventrículo izquierdo.

Sin embargo, aunque de forma aparente, hay una fácil accesibilidad, interpretación y valor pronóstico de FEVI, que indican que la FEVI preservada muestra una función sistólica VI preservada, investigaciones recientes<sup>2</sup> y nuevas técnicas para evaluar el rendimiento cardíaco han revelado que la ICD podrá resultar como consecuencia de una disfunción sistólica de la bomba músculo-ventricular en presencia de un rendimiento preservado de la bomba hemodinámica ventricular, y afirman que IC sistólica (ICS) e ICD son los extremos de un espectro de diferentes fenotipos de la misma enfermedad. Esta nueva perspectiva de la enfermedad está creando controversias en el tema; sin embargo, todavía hay apoyos muy importantes con respecto al concepto de ICD como una entidad independiente, debido a que ciertas enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión, podrían conllevar a DD sin una concomitante disfunción sistólica (DS)<sup>13,14</sup>. De hecho, hoy en día se están de-

sarrollando experimentos y ensayos clínicos con terapias específicas en el ámbito de la medicación y marcapasos para ICD.

En 1998, Paulus<sup>15</sup> desarrolló un criterio específico de diagnóstico para ICD. Así, además de todos los “signos y síntomas” de IC anteriormente presentados, se aconsejó añadir una medición objetiva de intolerancia al ejercicio que incluía una medición de consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>).

Aunque este documento no se validó totalmente, sí se puede afirmar que hoy en día la valoración de la intolerancia al ejercicio en pacientes con IC con una prueba de ejercicio en ergómetro (bicicleta o cinta rodante) es algo habitual y necesario para una clasificación objetiva de los pacientes en términos de discapacidad funcional.

### VALORACIÓN Y RESPUESTAS AL EJERCICIO

La intolerancia al ejercicio es uno de los principales síntomas de la ICC sin tener en cuenta su etiología. Por ello, se puede y debe evaluar de forma no invasiva y objetivamente con mediciones del rendimiento del ejercicio pico y submáximas, como el consumo pico de oxígeno (VO<sub>2pico</sub>) y el umbral ventilatorio (VT), respectivamente<sup>16</sup>. Actualmente, VO<sub>2pico</sub> y VT se consideran las mediciones más objetivas de la capacidad funcional en pacientes con IC<sup>16-22</sup>. Por otra parte, durante los últimos años la prueba de 6 min andando (P6MA) se ha utilizado de forma extensa como un indicador seguro, bien tolerado y económico de la capacidad funcional en pacientes con IC<sup>23-27</sup>. Estudios de Gary et al<sup>28</sup> que incluían resultados de P6MA en mujeres que presentaban ICD y que estaban implicadas en un programa de ejercicio físico andando, que se realizaba en casa a intensidades de ejercicio baja-medias, mostraron: 1) un incremento en el grupo experimental de la distancia andada después de un programa de 12 semanas de intervención el grupo experimental, y 2) ningún incremento significativo de P6MA en el grupo control. Estos resultados apoyarían la P6MA como una medición válida y fiable del rendimiento funcional, así como efectiva en la intervención del ejercicio en mujeres con ICD. Sin embargo, la ausencia de relación con mediciones objetivas

<sup>a</sup>DD: incapacidad de las miofibrillas para volver de forma rápida o completamente a su longitud de reposo, el ventrículo no puede aceptar sangre a bajas presiones y el llenado ventricular es lento o incompleto a no ser que la presión aumente<sup>8</sup>.

<sup>b</sup>Relajación isovolumétrica ventricular: en esta fase del ciclo cardíaco las válvulas del corazón están cerradas. Esta fase dura hasta que la presión en los ventrículos cae por debajo de la presión en las aurículas (hay un cambio de presión sin cambio de volumen).

de la capacidad funcional como  $VO_{2\text{pico}}$  y VT cuestiona la validez de P6MA en la mencionada investigación. En este sentido, recientemente Maldonado-Martin et al<sup>29</sup> han evaluado la relación de P6MA con el  $VO_{2\text{pico}}$  y VT en un grupo de pacientes de edad avanzada  $\geq 65$  años), incluyendo igual número de pacientes con ICS e ICD. Los resultados de este estudio mostraron correlaciones significativas pero moderadas entre P6MA con las variables consideradas "estrella" en la valoración de la capacidad funcional,  $r = 0,54$  y  $r = 0,23$  para el  $VO_{2\text{pico}}$  y VT, respectivamente. Del mismo modo, se observaron altos valores de error estándar de estimación (SEE) en las ecuaciones de regresión, explicando así el rendimiento de P6MA con porcentajes muy bajos de la varianza del  $VO_{2\text{pico}}$  en estos pacientes. Estos autores<sup>29</sup> determinaron que la gran variabilidad presente en la predicción del  $VO_{2\text{pico}}$  a través de P6MA resultaba inaceptable cuando pacientes listados para trasplantes de corazón y/o cambios en la terapia médica se encontraban bajo consideración. En este sentido, todos estos descubrimientos demuestran que las mediciones fiables y válidas de la capacidad de ejercicio submáxima (VT) y pico ( $VO_{2\text{pico}}$ ) se pueden relacionar positivamente en esta población, cuestionando la validez de la utilización de P6MA para evaluar la intolerancia al ejercicio en pacientes con IC de edad avanzada.

Estudios de Kitzman et al<sup>4</sup>, así como de Brubaker et al<sup>16</sup>, examinaron variables pico y submáximas utilizando análisis de gases y lactato en plasma durante un ejercicio gradual en bicicleta. Estas investigaciones se realizaron con pacientes diagnosticados con ICD e ICS de edad avanzada, y se observó que los pacientes diagnosticados con ICD tenían rendimientos al ejercicio, tanto picos como submáximos, muy reducidos, al igual que los sujetos con ICS en comparación con sujetos sanos. Centrándonos en los pacientes con DD, se han presentado estudios indicando que estos pacientes en comparación con sujetos sanos presentan una intolerancia severa al ejercicio con valores muy reducidos de  $VO_2$  pico ( $11,6 \pm 4,0$  frente a  $22,7 \pm 6,1$   $\text{ml/kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$ ), índice de volumen de eyección VI pico ( $34 \pm 9$  frente a  $46 \pm 7$   $\text{ml/m}^2$ ) e índice de volumen diastólico ( $56 \pm 14$  frente a  $68 \pm 12$   $\text{ml/m}^2$ )<sup>30</sup>. En este sentido, el incremento de la presión de llenado VI durante el ejercicio no se acompañó de incrementos en el volumen diastólico final (VDF), indicando una limitación del llenado VI. Así, estudios de Brubaker<sup>30</sup> afirman que las anomalías en la función diastólica VI limitaron la capacidad de los pacientes para aumentar el volumen de eyección por medio del mecanismo de Frank-Starling<sup>3</sup>, y que al final resultaron en una intolerancia al ejercicio severa.

Además de los factores centrales, también se presentan cambios periféricos relacionados con la IC, incluyendo entre otros

masa muscular reducida, mayor fatigabilidad de los músculos esqueléticos, un descenso en el área de las fibras tipo 2 y peor aprovisionamiento sanguíneo al músculo. Además, la actividad ergorreceptora se incrementa, con resultados de mayor actividad nerviosa simpática y, en consecuencia, una inapropiada ventilación minuto alta para un determinado nivel de esfuerzo. Estos factores añadidos a los previamente citados causan al paciente fatiga y disnea en niveles bajos de actividad física<sup>31</sup>.

Aunque  $VO_{2\text{pico}}$  es el primer parámetro utilizado en la valoración funcional clínica, así como en la prognosis en IC, depende de factores como el esfuerzo específico del sujeto y la dependencia de la función periférica, debilitando así la exactitud del pronóstico. Por ello, durante los últimos años otros parámetros de gases ventilatorios expirados han confirmado un valor pronóstico o de diagnóstico en IC. La relación entre la ventilación minuto (VE) y la producción de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ) se ha expresado como la pendiente  $VE/VCO_2$  durante el ejercicio y ha resultado una medición independiente del esfuerzo del sujeto y función periférica en IC<sup>32,33</sup>. Estos pacientes presentan una elevada pendiente  $VE/VCO_2$  inversamente relacionada al gasto cardíaco en el ejercicio pico, lo que explica un descenso de la perfusión pulmonar<sup>34,35</sup>. En este sentido, estudios de Arena et al<sup>34</sup> han apoyado el concepto de la pendiente  $VE/VCO_2$  con un valor pronóstico superior a  $VO_{2\text{pico}}$  en pacientes con IC.

Una de las causas patofisiológicas importantes de la alta mortalidad en ICC es la desregulación neuroendocrina, que se manifiesta principalmente por un desequilibrio del control autónomo, y se caracteriza por una activación simpática incrementada, caída parasimpática y descenso de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (FC). Una FC de recuperación (FCR) atenuada después del ejercicio es un marcador claro de un descenso de la actividad parasimpática, y esta atenuación está pronunciada en la ICC<sup>36,37</sup>. En este sentido, dada la magnitud del problema de la IC en la actualidad, es importante identificar marcadores clínicos que predigan de forma exacta eventos adversos, como mortalidad y hospitalización. Así, variables anteriormente mencionadas ( $VO_{2\text{pico}}$ , VT y pendiente  $VE/VCO_2$ ) derivadas de la valoración del ejercicio cardiopulmonar han demostrado de forma consistente un valor pronóstico en la población con IC. Sin embargo, aunque la proporción en que la FC se recupera después de una carga de ejercicio aeróbico máximo ha mostrado predecir de forma significativa la mortalidad cardiovascular<sup>38</sup>, pocos estudios han observado el valor pronóstico de esta variable en pacientes con IC. Estudios recientes han valorado a sujetos con ICS en cinta rodante<sup>39,40</sup>. Los resultados de estas investigaciones indicaron que FCR (FC máxima durante la prueba menos FC en el minuto posterior a la prueba

de esfuerzo) era un predictor importante de eventos adversos y se relacionaba con variables cardiovasculares de importancia ( $VO_{2\text{pico}}$  y la pendiente  $VE/VCO_2$ ). Estos estudios establecieron que un descenso no abrupto en la FC después del cese del ejercicio era indicativo de un equilibrio autónomo anormal que favorecía el sistema simpático. De hecho, se ha observado que un tono simpático más alto, medido por un valor elevado de neurohormonas simpáticas, es un marcador pronóstico importante en sujetos con IC<sup>36,39,41</sup>, resultando FCR como una medición relativamente simple y no invasiva que podría mejorar la estratificación de pacientes con una capacidad de ejercicio intermedia ( $VO_{2\text{pico}}$ : 10-18 ml/kg<sup>-1</sup>/min<sup>-1</sup>)<sup>36</sup>.

Todos los estudios anteriormente mencionados en relación con la FCR se han realizado en pacientes con ICS y de edad media. Sin embargo, hay una ausencia de estudios referidos a FCR en pacientes diagnosticados con ICD y ancianos. Recientemente, Maldonado-Martín et al<sup>42</sup> han presentado resultados comparativos entre pacientes ICD (síntomas de IC, FE  $\geq$  50% y sin presencia de enfermedad pulmonar, coronaria o valvular), ICS (FE  $\leq$  35%) y sujetos sanos, y han observado que ambos grupos

con IC muestran valores de FCR similares, y muy reducidos en comparación con los sujetos sanos ( $24 \pm 1,78$  y  $22 \pm 2,61$  lpm frente a  $35 \pm 2,87$  lpm, para ICD e ICS frente a sujetos sanos, respectivamente). Por lo tanto, el valor pronóstico y terapéutico de esta variable también se podría aplicar a pacientes con ICD.

## ENTRENAMIENTO FÍSICO

En la actualidad no hay guías disponibles para la prescripción del ejercicio y entrenamiento en pacientes con DD. Estudios anteriores han mostrado claramente que el entrenamiento físico resulta en numerosas adaptaciones beneficiosas en pacientes con ICS, incluyendo mejoras en la tolerancia al ejercicio, capacidad aeróbica y VT<sup>18,43-52</sup>. Además, se ha observado que el entrenamiento tiene un impacto en mecanismos fisiológicos de la ICC, incluyendo mejoras en la función endotelial y en la actividad autónoma, reduciendo la activación simpática y los valores de norepinefrina, y también mejoras en la variabilidad de la FC<sup>31</sup>. Del mismo modo, se presentan mejoras de la función respiratoria, tanto de forma directa a través del entrenamiento selectivo de los músculos respiratorios como de forma indirecta a través del entrenamiento aeróbico que reduce la ventilación minuto en una carga de trabajo submáxima determinada<sup>31</sup>. En este sentido, se ha observado que cambios en la pendiente  $VE/VCO_2$  durante el ejercicio se muestran paralelos a la severidad de la ICC<sup>52,53</sup>. Así, se han presentado reducciones importantes de la proporción  $VE/VCO_2$  en el ejercicio submáximo después del entrenamiento. Estos cambios observados en el control ventilatorio resultan en un uso más eficiente de los músculos respiratorios, con una mayor disponibilidad de oxígeno para los músculos que se ejercitan<sup>52</sup>.

Sin embargo, son pocas las investigaciones que han evaluado el potencial del entrenamiento físico en pacientes ancianos con ICD. Resultados presentados de Maldonado-Martín et al<sup>54</sup> con pacientes con DD indican que después de 16 semanas de entrenamiento, con una intensidad de ejercicio andando o en bicicleta entre el 50-70% del  $VO_{2\text{pico}}$ , durante 3 días a la semana, los pacientes incrementaron un 24% su  $VO_{2\text{pico}}$  (de 12,5 a 15,6 ml/kg<sup>-1</sup>/min<sup>-1</sup>). Sin embargo, este incremento de  $VO_{2\text{pico}}$  no se asoció con cambios en el volumen de eyección o VDF. En consecuencia, estos resultados preliminares indicarían que las mejoras inducidas por el ejercicio en la capacidad funcional en pacientes con DD no se deberían a cambios hemodinámicos centrales (no se observó una mejora en el llenado diastólico) sino que podrían ser adaptaciones periféricas. Están claramente garantizadas continuas investigaciones en esta área y con pacientes con ICD.

<sup>36</sup>Mecanismo Frank-Starling: según la ley postulada por Starling, la energía liberada en cada contracción es proporcional al estiramiento de la fibra muscular cardíaca durante la diástole y, por tanto, depende fundamentalmente del volumen telediastólico. En estas circunstancias, un aumento de la precarga (fuerza que distiende el músculo relajado y condiciona el grado de elongación de la fibra miocárdica antes de su contracción) conduce a un alargamiento de los sarcómeros con superposición de los miofilamentos gruesos y delgados, incrementando la contracción y el trabajo cardíacos. El desarrollo primario o secundario de daño miocárdico determina una alteración de la capacidad de vaciamiento del ventrículo durante la sístole, aumentando por tanto el volumen de sangre al final de la diástole con aumento de la tensión de las fibras miocárdicas. El ventrículo responde a ese incremento de la tensión diastólica o precarga potenciando su contracción. Los mecanismos compensadores neurohormonales que se describen posteriormente actúan en parte, sinérgicamente, aumentando la precarga y en consecuencia activando el mecanismo de Frank Starling, con una finalidad compensadora. En la insuficiencia cardíaca, de forma paulatina, aumentos importantes del volumen de llenado se siguen de incrementos menores del volumen de eyección, hasta llegar a un límite, en que el músculo cardíaco claudica y aparecen signos de congestión vascular y el volumen de eyección comienza a disminuir. En este momento el corazón dilatado e insuficiente es mucho más dependiente de la poscarga (fuerza contra la que se contrae el músculo cardíaco; es decir, la fuerza que se opone al vaciamiento del ventrículo) que de la precarga, lo que determina que pequeños incrementos en la poscarga provoquen un descenso sustancial del gasto cardíaco. El mecanismo de Starling tiene a la larga otros efectos que van a resultar adversos. La distensión crónica de la fibra miocárdica promueve hipertrofia y remodelado de la pared ventricular. Por tanto, aunque el mecanismo compensador de Starling es útil a corto plazo, en situación de cronicidad es capaz de facilitar la progresión de la IC.

## Bibliografia

1. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1565-74.
2. Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21:240-8.
3. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol.* 2001;87:413-9.
4. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA.* 2002;288:2144-50.
5. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordín DL et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:217-23.
6. Varela-Román A, Grigorian L, Barge E, Bassante P, De la Pena MG, González-Juanatey JR. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction. *Heart.* 2005;91:489-94.
7. Franklin KM, Aurigemma GP. Prognosis in diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47:333-9.
8. Zile MR, Baicu CF, Bonnemá DD. Diastolic heart failure: definitions and terminology. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47:307-13.
9. Leite-Moreira AF. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart.* 2006;92:712-8.
10. Yturalde FR, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47:314-9.
11. Committee on Evaluation and Management of Heart Failure. Guidelines for the evaluation and management of heart failure in the adult. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 38, 2101-2113. 2001. *J Am Coll Cardiol.* Ref Type: Report.
12. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation.* 2000;101:2118-21.
13. Satpathy C, Mishra TK, Satpathy R, Satpathy HK, Barone E. Diagnosis and management of diastolic dysfunction and heart failure. *Am Fam Physician.* 2006;73:841-6.
14. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction - Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1948-55.
15. Paulus WJ. European study group on diastolic heart failure: How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19:990-1003.
16. Brubaker PH, Marburger CT, Morgan TM, Fray B, Kitzman DW. Exercise responses of elderly patients with diastolic versus systolic heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1477-85.
17. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 66-9.
18. Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA, Kataoka T, Rogers FJ, Schairer JR, et al. Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996;124: 1051-7.
19. Marburger CT, Brubaker PH, Pollock WE, Morgan TM, Kitzman DW. Reproducibility of cardiopulmonary exercise testing in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1998;82:905-9.
20. Meyer T, Kindermann M, Kindermann W. Exercise programmes for patients with chronic heart failure. *Sports Med.* 2004;34: 939-54.
21. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med.* 1998;129:286-93.
22. Vizzardi E, Nodari S, Fiorina C, Procopio R, Trussardi E, D'Alloia A, et al. Prognostic evaluation in patients with heart failure. *Ital Heart J Suppl.* 2003;4:720-6.
23. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA.* 1993;270:1702-7.
24. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest.* 1996;110:325-32.
25. Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2001;142:698-703.
26. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.* 1985;132:919-23.
27. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:247-52.
28. Gary RA, Sueta CA, Rosenberg B, Cheek D. Use of the 6-minute walk test for women with diastolic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil.* 2004;24:264-8.
29. Maldonado-Martín S, Brubaker PH, Kaminsky LA, Moore JB, Stewart KP, Kitzman DW. The relationship of a 6-min walk to

- VO<sub>2</sub> peak) and VT in older heart failure patients. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:1047-53.
30. Brubaker PH. Clinical considerations and exercise responses of patients with primary left ventricular diastolic dysfunction. *Human Kinetics, Clinical Exercise Physiology.* 1999;1:5-12.
  31. Resnick B. Encourage exercise in older adults with congestive heart failure. *Geriatric Nursing.* 2004;25:204-11.
  32. Arena R, Humphrey R. Comparison of ventilatory expired gas parameters used to predict hospitalization in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2002;143:427-32.
  33. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO<sub>2</sub> slope and peak VO<sub>2</sub>. *Eur Heart J.* 2000;21:154-61.
  34. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J.* 2004;147:354-60.
  35. Reindl I, Wernecke KD, Opitz C, Wensel R, König D, Dengler T, et al. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J.* 1998;136:778-85.
  36. Nanas S, Anastasiou-Nana M, Dimopoulos S, Sakellariou D, Alexopoulos G, Kapsimalakou S, et al. Early heart rate recovery after exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2006;110:393-400.
  37. Pierpont GL, Stolpman DR, Gornick CC. Heart rate recovery post-exercise as an index of parasympathetic activity. *J Auton Nerv Syst.* 2000;80:169-74.
  38. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999;341:1351-7.
  39. Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy MA. Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2006;151:851.e7-13.
  40. Bilsel T, Terzi S, Akbulut T, Sayar N, Hobikoglu G, Yesilcimen K. Abnormal heart rate recovery immediately after cardiopulmonary exercise testing in heart failure patients. *Int Heart J.* 2006;47:431-40.
  41. Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J.* 2004;25:292-9.
  42. Maldonado-Martín S, Brubaker PH, Moore B, Kitzman DW. Heart rate recovery in elderly patients with diastolic vs systolic heart failure and healthy normal subjects. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:477. Ref Type: Abstract.
  43. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2001;22:791-7.
  44. Belardinelli R, Scocco V, Mazzanti M, Purcaro A. Effects of aerobic training in patients with moderate chronic heart failure. *G Ital Cardiol.* 1992;22:919-30.
  45. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:975-82.
  46. Daskapan A, Arikan H, Caglar N, Tunalı N, Ataman S. Comparison of supervised exercise training and home-based exercise training in chronic heart failure. *Saudi Med J.* 2005;26:842-7.
  47. Erbs S, Linke A, Gielen S, Fiehn E, Walther C, Yu J, et al. Exercise training in patients with severe chronic heart failure: impact on left ventricular performance and cardiac size. A retrospective analysis of the Leipzig Heart Failure Training Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10:336-44.
  48. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1239-49.
  49. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA.* 2000;283:3095-101.
  50. Larsen AI, Aarland T, Kristiansen M, Haugland A, Dickstein K. Assessing the effect of exercise training in men with heart failure; comparison of maximal, submaximal and endurance exercise protocols. *Eur Heart J.* 2001;22:684-92.
  51. Senden PJ, Sabelis LW, Zonderland ML, Hulzebos EH, Bol E, Mosterd WL. The effect of physical training on workload, upper leg muscle function and muscle areas in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2005;100:293-300.
  52. Wielenga RP, Huisveld IA, Bol E, Dunselman PH, Erdman RA, Baselier MR, et al. Safety and effects of physical training in chronic heart failure. Results of the Chronic Heart Failure and Graded Exercise study (CHANGE). *Eur Heart J.* 1999;20:872-9.
  53. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation.* 1992;85:2119-31.
  54. Maldonado-Martín S, Brubaker PH, Moore B, Stewart KP, Kitzman DW. The relationship of six-minute walk distance to VO<sub>2</sub> peak and VT after exercise training in elderly diastolic heart failure patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13:91. Ref Type: Abstract.